Aus der III. Medizinischen Klinik
Kardiologie
des Rudolph-Virchow-Krankenhauses
Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. Hochrein

KOMBINIERTE ANTIARRHYTHMISCHE THERAPIE VENTRIKULÄRER EXTRASYSTOLEN MIT MEXILETIN UND PROPRANOLOL

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hartmut Pacholke
aus
Wildeshausen

1984

Aus der III. Medizinischen Klinik
Kardiologie
des Rudolph-Virchow-Krankenhauses
Berlin

Direktor: Prof. Dr. H. Hochrein

KOMBINIERTE ANTIARRHYTHMISCHE THERAPIE VENTRIKULÄRER EXTRASYSTOLEN MIT MEXILETIN UND PROPRANOLOL

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hartmut Pacholke
aus
Wildeshausen

Referent: Priv.-Doz. Dr. O.A. Beck

Korreferent: Prof. Dr. R. Schröder

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.10.1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	5
2.	Untersuchungsablauf	7
2.1.	Patienten	7
2.2.	Methodik	8
2.3.	Statistische Auswertung	9
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Resultate der Langzeit-EKG-Auswertung	12
3.1.1.	Ventrikuläre Extrasystolen	12
3.1.2.	Bigeminiforme Rhythmusstörungen	14
3.1.3.	Couplets	16
3.1.4.	Einzelbefunde und -veränderungen weiterer Ektopieformen	20
3.1.5.	Ergebnisse der statistischen Auswertung	21
3.2.	Resultate der Belastungs-EKG-Auswertung	22
3.2.1.	Ventrikuläre Extrasystolen	22
3.2.2.	Bigemini	26
3.2.3.	Couplets	27
3.2.4.	Elektrokardiographische Alterationen	27
3.2.5.	Hämodynamik	28
3.2.6.	Nebenwirkungen	29
3.3.	Vergleich zwischen Langzeit- und Belastungs-EKG	29
3.4.	Wechselwirkungen zwischen den Therapieformen	31

Seite

4.	Diskussion	32
4.1.	Indikationen der Mexiletin oder Propranolol Therapie	32
4.2.	Mexiletin - Charakteristik	33
4.3.	Propranolol - Charakteristik	34
4.4.	Charakteristik der Kombination	36
4.5.	Charakteristik der elektrokardiographischen Verfahren	38
4.6.	Erörterung der antiarrhythmischen Wirkung	40
4.7.	Folgerungen für die praktische Anwendung	42
5.	Zusammenfassung	45
6.	Literatur	47
7.	Anhang	59

1. Einleitung und Fragestellung

Ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere wiederholt auftretende komplexe Arrhythmieformen, müssen bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit als prognostisch ungünstig angesehen werden (1, 23, 36, 84, 87), da infolge eines plötzlichen Herztodes die Mortalität eindeutig ansteigt (16, 28, 30, 49, 50, 77). Die in diesem Fall induzierte antiarrhythmische Therapie sollte daher zur weitgehenden Suppression der Dysrhythmien führen (6, 61).

Die Schwierigkeit bei der Erfüllung dieser Forderung im Sinne einer optimalen spezifischen oralen Langzeittherapie beruht einerseits auf der Unkenntnis der pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der jeweils im EKG auftretenden Extrasystolieformen führen, und andererseits auf den unvollkommenen Erkenntnissen über die Einflüsse von antifibrillatorischen Substanzen auf die elektrophysiologischen Vorgänge im Bereich des Erregungsleitungssystems und des Arbeitsmyokards, speziell am vorgeschädigten Herzen. Hieraus resultiert eine pathogenetisch unspezifische Therapie in Form einer systematischen Erprobung der Antiarrhythmika in einer auf Erfahrungswerten beruhenden Reihenfolge. Die teilweise unbefriedigenden Ergebnisse führen dabei oft zu dem Versuch, eine wirksame Suppression der Extrasystolierate durch eine Steigerung der Dosis zu erreichen, wobei jedoch die als Folge einer Dosierung im toxischen Bereich auftretenden Nebenwirkungen die Fortführung der Therapie oft in Frage stellen.

Die Idealforderung der antiarrhythmischen Therapie mit einem Maximum an Wirkung bei einem Minimum an Nebenwirkung ist auch durch die Substanz Mexiletin nicht verwirklicht, obwohl deren antifibrillatorische Eigenschaft außer Frage steht (24, 33, 46, 75, 82). Speziell komplexere Herzrhythmusstörungen werden nicht in jedem Fall durch die empfohlene Dosis von dreimal 200 mg/d wirksam suppriemiert (6, 11, 51, 55, 105),

sondern erst durch eine wesentlich höhere Dosis, bei der allerdings Nebenwirkungen häufiger auftraten (9, 14, 34). Ein Ausweg aus dieser Situation könnte die Kombination des Mexiletins mit einem anderen Antiarrhythmikum bilden, falls sie durch eine synergistische Wirkung eine erfolgreiche Reduktion der Kammerektopien bei einem Minimum an Nebenwirkungen ermöglicht.

Bei der vorliegenden Untersuchung sollte die Kombination der beiden Antiarrhythmika Mexiletin und Propranolol, wie sie bisher nur für einige Einzelfälle beschrieben wurde (54, 55, 64, 65, 105) unter folgender Fragestellung geprüft werden:

1. Besitzt die Kombination bez. der quantitativen und qualitativen Suppression von ventrikulären Extrasystolen eine höhere Wirksamkeit als die Monosubstanztherapie mit Mexiletin ?

2. In welchem Ausmaß treten objektive Veränderungen der folgenden Parameter auf ?
   2.1. Ruhe-EKG: PQ-, QRS- und relative QT-Zeit
   Sinusfrequenz
   2.2. Hämodynamik: Blutdruckverhalten unter Belastung und in Ruhe

3. Führt die Kombination infolge additiver Wirkungen zu einer erhöhten Anzahl von Nebenwirkungen ?

4. Sind Langzeit-EKG und Belastungs-EKG bei der Detektion von Arrhythmien zwecks Beurteilung der Therapie als gleichwertig anzusehen ?

2. Untersuchungsablauf

2.1. Patienten

In die Untersuchung wurden 14 Patienten beiderlei Geschlechts mit stabilen oder reproduzierbaren ventrikulären Rhythmusstörungen einbezogen und nach Zufallskriterien auf zwei Therapiegruppen verteilt, die sich folgendermaßen zusammensetzten:

Gruppe 1 (n=7): vier männliche und drei weibliche Patienten im Alter von 49 bis 77 Jahren (Durchschnittsalter 68 Jahre), mit einer Größe von 155-176 cm (Durchschnittsgröße 166 cm) und einem Gewicht von 50-97 kg (Durchschnittsgewicht 74 kg). Bei allen Patienten konnte die ventrikuläre Extrasystolie auf ein organisches Herzleiden zurückgeführt werden (Tab. 6, Pat. Nr. 1-7).

Gruppe 2 (n=7): fünf männliche und zwei weibliche Patienten im Alter von 48 bis 73 Jahren (Durchschnittsalter 64 Jahre), mit einer Größe zwischen 159 und 178 cm (Durchschnittsgröße 170 cm) und einem Gewicht von 60-90 kg (Durchschnittsgewicht 75 kg). Während bei sechs Patienten bez. der Genese der Kammerektopien ein kardiales Grundleiden vorlag, bestand in einem Fall hierüber Unklarheit (Tab. 6, Pat. Nr. 8-14).

2.2. Methodik

Die Therapie wurde nach Zufallskriterien mit Mexiletin (n=7) oder Propranolol (n=7) begonnen und entsprechend dem Schema der Tab. 1 fortgeführt. Die Mexiletinbehandlung erfolgte in oraler Form in einer Anfangsdosierung von 400 mg und anschließender Gabe von dreimal täglich 200 mg. Propranolol wurde in einer Dosis von dreimal 20mg/d verabreicht. Vor Beginn der Behandlung wurde zur Erfassung der aktuellen Situation in einer Kontrollphase sowohl ein Belastungs- als auch ein Langzeit-EKG über 24 Stunden abgeleitet. Dieselben elektrokardiographischen Methoden bildeten dann den Abschluß jeder dreitägigen Therapiephase. Eine schon bestehende Begleitmedikation wurde bei allen Patienten unverändert beibehalten.

Die Langzeit-EKG Aufzeichnung erfolgte mit einem tragbaren, batteriebetriebenen Recorder (Reynolds) über 24 Stunden auf handelsübliche Tonbandcassetten, die anhand des "RME-Pathfinder High Speed ECG Analyser" (Reynolds Medical Electronics Hertford, Großbritannien) halbautomatisch, d.h. unter zusätzlicher optischer Kontrolle ausgewertet wurden.

Die ergometrische Prüfung erfolgte für sechs Minuten liegend am Fahrradergometer unter elektrokardiographischer Registrierung mittels Sechs-Kanalschreibers, mit Steigerung der Leistung, je nach Zustand des Patienten, von 25 bis auf 100 Watt. Des weiteren wurde direkt vor und nach der Belastung über 3 Minuten ein Elektrokardiogramm in Ruhe abgeleitet und während der gesamten Registrierdauer der Blutdruck im Abstand von einer Minute gemessen.

Zur Bestimmung des individuellen Therapieerfolges wurde für jeden Patienten die prozentuale Zu- oder Abnahme der einzelnen Arrhythmieformen in den verschiedenen Therapiephasen

gegenüber der Kontrollphase berechnet und einer der drei folgenden Kategorien zugeordnet, deren Grenzen auf den Untersuchungen über die Spontanvariabilität der Herzrhythmusstörungen von Wegscheider und Mitarbeitern beruhen (110) (Tab. 2):

Kategorie 1: Die Reduktion der ventrikulären Extrasystolen beruht auf der antiarrhythmischen Medikamentenwirkung.

Kategorie 2: Unsicherer Effekt, der sowohl auf der Spontanvariabilität, als auch auf der Medikamentenwirkung beruhen kann.

Kategorie 3: Die Zunahme der ventrikulären Extrasystolen ist auf eine arrhythmogene Wirkung des Medikaments zurückzuführen.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des U-Tests von Wilcoxon, Mann und Whitney für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Ergab sich hierbei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5%, so wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Monosubstanztherapie mit Mexiletin und der Kombinationstherapie angenommen. Zur Beurteilung gelangten folgende Meßwerte:

1. Extrasystoliehäufigkeit in Langzeit-, Ruhe- und Belastungs-EKG

2. EKG-Parameter: PQ-, QRS- und relative QT-Zeit
   Herzfrequenz

3. Blutdruckverhalten in Ruhe und unter Belastung

Des weiteren wurde mittels des gleichen Tests ein möglicher Einfluß der Monosubstanztherapie auf die nachfolgende Kombinationsbehandlung untersucht.

Tab. 1 Therapieschema

	Behandlungstag	Therapieform (oral)	Therapiekontrolle
Kontrollphase	0	---	Belastungs-EKG 24h-Langzeit-EKG
1. Behandlungsphase	1 2 3	achtstündlich 200 mg Mexiletin oder 20 mg Propranolol	Belastungs-EKG 24h-Langzeit-EKG
2. Behandlungsphase	4 5 6	achtstündlich 200 mg Mexiletin und 20 mg Propranolol	Belastungs-EKG 24h-Langzeit-EKG
3. Behandlungsphase	7 8 9	achtstündlich 20 mg Propranolol oder 200 mg Mexiletin	Belastungs-EKG 24h-Langzeit-EKG

Tab. 2 Grenzen der Spontanvariabilität von ventrikulären Extrasystolen und Couplets in Abhängigkeit von der Anzahl der Ektopien während der Kontrollphase. (mod. n. Wegscheider u. Mitarb. (110))

Arrhythmie -typ	-häufigkeit in der Kontrollphase	minimale Reduktion zum Beweis eines antiarrhythmischen Effektes	minimale Zunahme zum Beweis eines arrhythmogenen Effektes
VEX	3-12/h	90%	152%
	≥13/h	75%	144%
Couplets	16-49/d	95%	252%
	≥50/d	90%	227%

3. Ergebnisse

3.1. Resultate der Langzeit-EKG Auswertung

Die Ergebnisse basieren auf den Daten von 13 Patienten, da in einem Fall nur eine belastungsabhängige Extrasystolie bestand, bei unauffälligem Befund im Langzeit-EKG, so daß dieser Patient von der Auswertung ausgeschlossen wurde.

3.1.1. Ventrikuläre Extrasystolen

Bei der qualitativen Auswertung bildeten die ventrikulären Extrasystolen den größten Anteil der Kammerektopien. Die Kenntnis der Spontanvariabilität (110) ermöglichte in diesem Fall die individuelle Beurteilung des Therapieerfolgs. So fand sich eine antiarrhythmische Wirkung bei der Therapie mit Mexiletin bei 2 Patienten (33%) der Gruppe 1 und 3 Patienten (43%) der Gruppe 2. Ein Therapieerfolg wurde unter der Kombination in der Gruppe 1 in vier Fällen (67%) und in der Gruppe 2 in fünf Fällen (71%) beobachtet, während Propranolol in Gruppe 1 nur einmal (17%) und in Gruppe 2 zweimal (29%) die Extrasystolen wirksam reduzierte.
Ein arrhythmogener Effekt ergab sich in Gruppe 1 unter der Therapie mit Propranolol bei einem Patienten und in Gruppe 2 unter Mexiletin ebenfalls in einem Fall (14%).

Die Tabelle 3 verdeutlicht noch einmal die Einflüsse der Medikation auf die Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen unter Berücksichtigung der Spontanvariabilität. Die Bedeutung der Kategorien geht dabei aus den Erläuterungen des Abschnitts 2.2. hervor.

Das individuelle Verhalten der Extrasystoliehäufigkeit unter den verschiedenen Therapien ist aus der Tabelle 6 zu entnehmen.

Abb. 1 Einfluß der verschiedenen Therapieformen auf die Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen

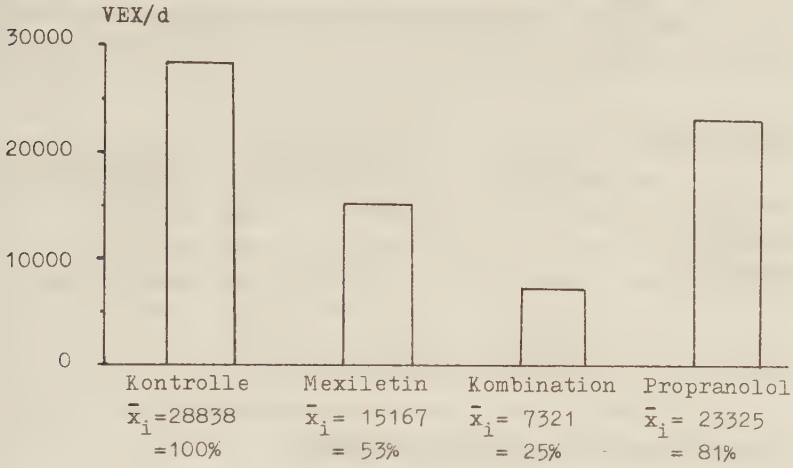
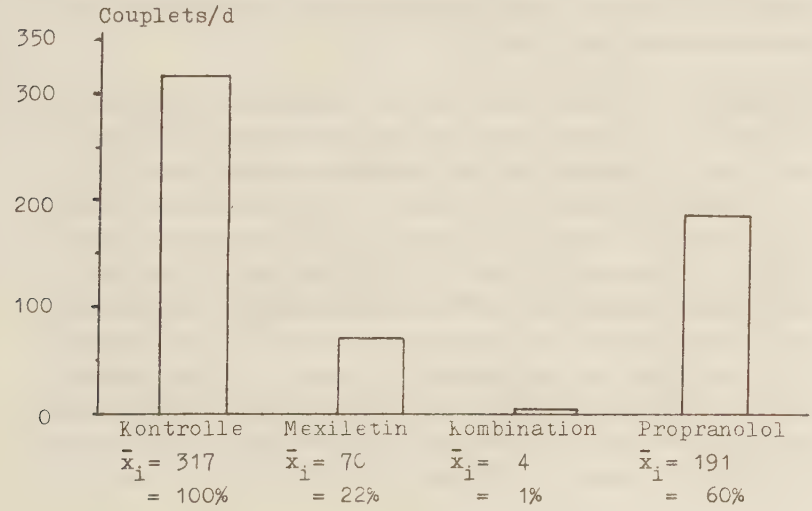


Abb. 2 Einfluß der verschiedenen Therapieformen auf die Häufigkeit von Couplets



Tab. 3 Einflüsse der Therapie auf die ventrikulären Extrasystolen. Anzahl der Patienten mit der für die jeweilige Kategorie spezifischen Häufigkeit von VEX (Einteilung der Kategorien s.S. 9 und Tab. 2)

Therapieeffekt	Therapieform		
	Mexiletin	kombination	Propranolol
Kategorie 1	5	9	3
Kategorie 2	7	4	9
Kategorie 3	1	0	1
n=	13	13	13

3.1.2. Bigeminiforme Rhythmusstörungen

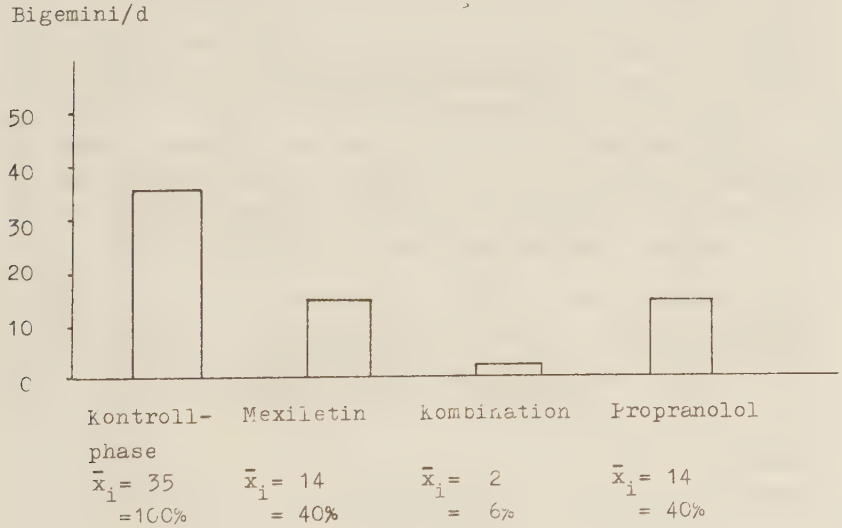
Fehlende Angaben zur Spontanvariabilität der bigeminiformen Arrhythmien lassen eine Beurteilung des Therapieerfolgs nicht zu, sondern ermöglichen nur eine Beschreibung des Therapieverhaltens (Tab. 6).

Während der Kontrollphase traten in Gruppe 1 bei zwei und in Gruppe 2 bei fünf Personen bigeminiforme Arrhythmien auf, die im Anschluß an die Therapiephase mit Mexiletin bei keinem Patienten der Gruppe 1 mehr nachweisbar waren. In der Gruppe 2 fand sich hingegen bei 3 Patienten eine Reduktion zwischen 92 und 100% und bei zwei Patienten eine Steigerung um 100 bzw. 267% gegenüber der Kontrollphase. Bei den insgesamt 7 Patienten mit bigeminiformen Arrhythmien bewirkte die kombinierte Therapie in einem Fall der Gruppe 1 eine Reduktion um 91%, während sie in den übrigen sechs Fällen die vollständige Suppression der Extrasystolie erreichte. Während der Therapie mit Propranolol nahm bei

den beiden Patienten der Gruppe 1 die Häufigkeit der bigeminiformen Rhythmusstörungen um 55% bzw. 67% ab, wänrend sich in Gruppe 2 bei vier Patienten eine Reduktion zwischen 33 und 100% und bei einem Patienten eine Zunahme von 300% fand.

Insgesamt ergab sich somit im Durchschnitt eine Reduktion um 60% sowohl bei der Mexiletin- als auch bei der Propranolol Therapie. Fast vollständig, d.n. um 94% wurde die Häufigkeit der Bigemini dagegen nur durch die Kombination gesenkt. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3 noch einmal grafisch dargestellt.

Abb. 3 Einfluß der verschiedenen Therapieformen auf die Häufigkeit der bigeminiformen Rhythmusstörungen



3.1.3. Couplets

Im Vergleich zu den Bigemini traten Couplets sowohl im Einzelfall als auch im Durchschnitt in beiden Gruppen bei einer größeren Anzahl von Patienten im Langzeit-EKG auf. Die Kenntnis der Spontanvariabilität ermöglichte in diesem Fall wieder eine Aussage über den individuellen Therapieerfolg in der gleichen Form, wie dies für die ventrikulären Extrasystolen geschehen ist.

So führte die Gabe von Mexiletin bei 3 Patienten der Gruppe 1 (75%) und 50% der Patienten der Gruppe 2 (n=6) zur wirksamen Reduktion dieser komplexen Arrhythmie, während die kombinierte Therapie dies in allen Fällen der beiden Gruppen erreichte. Die Monosubstanztherapie mit Propranolol zeigte dagegen in Gruppe 1 nur bei einem Patienten (25%) und in Gruppe 2 bei zwei Patienten (33%) einen Behandlungserfolg.
Ein arrhythmogener Effekt, d.h. eine Zunahme der Couplet-Häufigkeit über die Spontanvariabilität hinaus, trat während keiner der drei Therapiephasen auf.
Die individuellen Verläufe unter den verschiedenen Therapieformen sind in Tabelle 6 dargestellt, während Tabelle 5 das Resultat der Behandlungen unter Berücksichtigung der Spontanvariabilität verdeutlicht:

Tab. 5 Therapieeinfluß auf die Häufigkeit von Couplets

Therapieeffekt	Therapieform		
	Mexiletin	kombination	Propranolol
Kategorie 1	6	10	3
Kategorie 2	4	0	7
Kategorie 3	0	0	0
n=	10	10	10

Tab. 6 Übersicht über die behandelten Patienten und das Therapieergebnis (Extrasystolierate im 24h Langzeit-EKG)

Pat. Nr.	Alter(a) Geschl. Gew.(kg)	Grundleiden	Begleitmedikation	Rhythmusstörung Art	Anzahl/d	Therapieergebnis absolut (prozentual) Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	77 w 56	Z.n. Infarkt	Dig, ISDN Ca-Ant., Diu.	VEX	680	1568 (+131)	265 (- 61)	596 (- 12)
				Cpl	4	20 (+500)	0 (-100)	7 (+ 75)
2	71 m 97	Hyperton. KHK	Dig., Diu. ISDN	VEX	1252	484 (- 61)	5 (-100)	63 (- 95)
3	77 w 50	KHK	---	VEX	183	17 (- 91)	2 (- 99)	246 (+ 34)
4	65 m 80	Z.n. Infarkt, KHK	Dig.	VEX	240	1 (-100)	0 (-100)	771 (+221)
				Big	0	0	1	0
				Cpl	5	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 80)
				VT	4	0 (-100)	0 (-100)	2 (- 50)
5	67 m 93	Infarkt	---	VEX	3219	2436 (- 24)	3956 (+ 23)	6437 (+100)

Pat. Nr.	Alter(a) Geschl. Gew.(kg)	Grund-leiden	Begleitmedikation	Rhythmusstörung Art	Anzahl/d	Therapieergebnis absolut Mexiletin	absolut Kombination	(prozentual) Propranolol
6	49 m 68	Infarkt	ISDN	VEX	4883	2300 (- 53)	4698 (- 4)	4027 (- 18)
				Big	1	35 (+3400)	2 (+100)	0 (-100)
				Cpl	9	31 (+244)	1 (- 89)	0 (-100)
7	73 m 77	dekomp. Hypertон. belast. VEX	Dig. Diu.	---	----	---- ----	---- ----	---- ----
8	62 m 60	KHK	Ca-Ant. ISMoN Diu	VEX	3353	198 (- 94)	0 (-100)	280 (- 92)
				Big	1	2 (+100)	0 (-100)	0 (-100)
				Cpl	81	4 (- 95)	0 (-100)	1 (- 99)
9	73 m 66	Infarkt	Diu., ISDN Ca-Ant. Dig.	VEX	2394	1606 (- 33)	711 (- 70)	3024 (+ 26)
				Big	1	0 (-100)	0 (-100)	4 (+300)
				Cpl	32	23 (- 28)	1 (- 97)	33 (+ 3)
				VT	0	0	1	1
10	73 w 85	KHK, Hypertonus	Reserpin Dig.	VEX	2572	12 (- 99)	0 (-100)	804 (- 69)
				Big	7	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
				Cpl	2	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 50)

Pat. Nr.	Alter(a) Geschl. Gew.(kg)	Grund-leiden	Begleitmedikation	Rhythmusstörung Art	Anzahl/d	Therapieergebnis absolut (prozentual) Mexiletin	Kombination	Propranolol
11	70 w 78	Cor hyperton.	Dig., Diu.	VEX	761	1847 (+143)	732 (- 4)	19 (- 98)
				Cpl	60	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 98)
12	48 m 90	KHK, Zn Infarkt	ISDN	VEX	1645	0 (-100)	0 (-100)	652 (-60)
				Big	0	0	0	1
				Cpl	0	0	0	1
13	55 m 74	VEX unklarer Genese	---	VEX	2019	1902 (- 6)	39 (- 98)	2351 (+ 16)
				Big	12	1 (- 92)	0 (-100)	2 (- 83)
				Cpl	23	19 (- 17)	1 (- 96)	21 (- 9)
14	67 m 71	KHK, Linksherzdekomp.	Dig. Diu.	VEX	4415	3177 (- 28)	257 (- 94)	3281 (- 26)
				Big	3	11 (+267)	0 (-100)	2 (- 33)
				Cpl	34	4 (- 88)	0 (-100)	7 (- 79)
				VT	12	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)

Die Anzahl der Rhythmusstörungen pro Tag bezieht sich auf die Ergebnisse der Langzeit-EKG Ableitung während der Kontrollphase (=100%). Diese Werte bilden dann die Grundlage der Berechnung der prozentualen Zu- bzw. Abnahme der Ektopien unter den Therapieformen.

Erläuterung der Abkürzungen von Tab. 6

1. Rhythmusstörungen: VEX - ventrikuläre Extrasystolen
   Big - Bigemini
   Cpl - Couplets
   VT - ventrikuläre Tachakardien
2. Begleitmedikation: Dig - Acetyldigoxin
   Ca-Ant - Calciumantagonist
   Diu - Diuretika
   ISDN - Isosorbiddinitrat
   ISMoN - Isosorbidmononitrat

3.1.4. Einzelbefunde und -veränderungen anderer Ektopien

Als Einzelergebnisse fanden sich im 24 Stunden-Langzeit EKG bei zwei Patienten in der Kontrollphase ventrikuläre Tachykardien. Im ersten Fall kamen innerhalb der 24 Stunden viermal derartige Ektopien zur Beobachtung. Unter der Behandlung mit Propranolol traten sie nur noch zweimal auf, während sich in den Therapiephasen mit Mexiletin oder der Kombination keine derartigen Dysrhythmien mehr zeigten. Bei dem zweiten Patienten fanden sich in der Kontrollphase zwölfmal ventrikuläre Tachykardien pro Tag, die während keiner der drei Therapiephasen mehr beobachtet wurden.

Dagegen kam es in einem Fall unter der Kombinationsbehandlung und unter der Monosubstanztherapie mit Propranolol zu jeweils einer ventrikulären Tachykardie, die sowohl in der Kontrollphase als auch unter der Gabe von Mexiletin nicht auftrat.

Ein bei einer Patientin auftretendes R-auf-T Phänomen blieb durch die Kombination unbeeinflußt, während die Monosubstanztherapie mit Mexiletin zu einer Steigerung auf 629 R-auf-T-Phänomenen gegenüber 79/d in der Kontrollphase führte. Dies entspricht einer Zunahme von etwa 800%. Allein

das Propranolol bewirkte hier eine Senkung, und zwar um 92% gegenüber der Kontrollphase.

Des weiteren wurde eine in der Kontrollphase bei einer Patientin beobachtete Sinusarrhythmie sowohl durch die Monosubstanztherapie mit Mexiletin, als auch durch die Kombinationsbehandlung in einen regelmäßigen Sinusrhythmus umgewandelt. Die Propranololbehandlung führte dagegen zu keiner Befundänderung.

3.1.5. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung, ob die Kombinationsbehandlung mit Mexiletin und Propranolol bei der Beeinflussung von ventrikulären Arrhythmien einen Vorteil gegenüber der Monosubstanztherapie mit Mexiletin besitze, ergab die statistische Auswertung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von etwa 2% lediglich für die ventrikulären Extrasystolen eine signifikante Reduktion unter der Kombinationsbehandlung gegenüber der Therapiephase mit Mexiletin. Für die übrigen komplexeren Arrhythmien bestand kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Therapiephasen.

3.2. Resultate der Belastungs-EKG-Auswertung

Zur Auswertung kamen die Ergebnisse von 13 Patienten, da infolge von Angina pectoris auf niedriger Belastungsstufe im Anschluß an die Propranolol therapie bei einem Patienten auf die weitere Durchführung von ergometrischen Prüfungen verzichtet wurde, was zum Ausschluß aus der Untersuchung führte. Die Gruppe 1 setzte sich daher aus sechs und die Gruppe 2 aus sieben Patienten zusammen.

3.2.1. Ventrikuläre Extrasystolen

In Tabelle 7 sind die Resultate der Belastungsprüfungen über 6 Minuten(EKG-Phase II), sowie der beiden Ruhephasen von jeweils 3 Minuten vor und im Anschluß an die Belastung (EKG Phase I und III) wiedergegeben. Die größte Abnahme der Extrasystolierate von z.T. über 95% fand sich während der Kombinationsbehandlung mit Mexiletin und Propranolol. Im Anschluß an die Monosubstanztherapie mit Propranolol betrug die Reduktion durchschnittlich 50%, während sich nach der Mexiletinphase die geringste Abnahme von im Durchschnitt 30% für die unter Belastung aufgetretenen ventrikulären Extrasystolen ergab.

Vor der Belastung traten zwar unter der Kombinationsbehandlung ebenfalls die geringste Anzahl von ventrikulären Extrasystolen auf, jedoch ist der Unterschied gegenüber den beiden anderen Therapiephasen nicht so gravierend wie die Differenz in der Belastungs- und der anschließenden Ruhephase, in denen die Arrhythmiehäufigkeit etwa das gleiche Verhalten wie in der ergometrischen Untersuchungsphase zeigte.
Dies wird ebenfalls durch die statistische Auswertung belegt, die sowohl für die Balstungsphase als auch für die Zeit nach

der Belastung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Mexiletin und der Kombinationsbehandlung ergab. Dagegen ließ sich für die drei Minuten dauernde Ruhezeit vor der Belastung keine Signifikanz zwischen den beiden Therapieformen nachweisen.

Tab. 7 Verhalten der Rhythmusstörungen im Ruhe- und Belastungs-EKG während der Therapiephasen. Absolut- und Prozentwerte (im klammern) gegenüber der Kontrolle (=100%).

Pat. Nr.	EKG-Phase	Rhythmusstörung Art	Anzahl	Therapieform Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	I	VEX	6	0 (-100)	1 (- 83)	3 (- 50)
	II	VEX	17	3 (- 82)	5 (- 71)	26 (+ 52)
	III	VEX	7	0 (-100)	0 (-100)	3 (- 57)
2	I	VEX	7	28 (+300)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	17	45 (+164)	0 (-100)	0 (-100)
		Big	2	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	4	24 (+500)	0 (-100)	0 (-100)
3	I	VEX	22	0 (-100)	0 (-100)	2 (- 91)
	II	VEX	67	6 (- 91)	1 (- 98)	0 (-100)
		Cpl	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	5	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 80)
4	I	VEX	0	2	0	0
		Cpl	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	14	1 (- 93)	0 (-100)	16 (+ 14)
		Big	3	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
		Cpl	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)

Pat. Nr.	EKG Phase	Rhythmus-störung Art	Anzahl	Therapieform Mexiletin	Kombination	Propranolol
11	III	VEX	23	21 (- 7)	0 (-100)	0 (-100)
		Cpl	4	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
12	I	VEX	11	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	7	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 86)
	III	VEX	4	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
13	I	VEX	3	4 (+ 33)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	20	2 (- 90)	0 (-100)	0 (-100)
		Cpl	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	11	8 (- 27)	0 (-100)	6 (- 45)
		Cpl	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
14	I	VEX	38	18 (- 53)	1 (- 97)	37 (- 3)
	II	VEX	23	10 (- 57)	2 (- 91)	20 (- 13)
		Big	2	0 (-100)	0 (-100)	3 (+ 50)
		Cpl	3	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	28	21 (- 25)	0 (-100)	33 (+ 18)
Summe:						
	I	VEX	187	80 (- 57)	27 (- 86)	68 (- 64)
		Big	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
		Cpl	3	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	343	243 (- 29)	15 (- 85)	176 (- 49)
		Big	14	8 (- 43)	0 (-100)	10 (- 29)
		Cpl	16	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	145	95 (- 34)	2 (- 99)	85 (- 41)
		Big	3	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 67)
		Cpl	5	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)

Die Patientennummern beziehen sich auf die Angaben in Tab. 6

Pat. Nr.	EKG Phase	Rhythmusstörung Art	Anzahl	Therapieform Mexiletin	Kombination	Propranolol
4	III	VEX	0	1	0	1
5	I	VEX	50	25 (- 50)	5 (- 90)	21 (- 16)
		Big	1	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	43	14 (- 67)	2 (- 95)	34 (- 21)
		Big	2	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	28	9 (- 68)	1 (- 96)	28 (0)
6	stenokardischer Anfall unter der Propranolol Therapie					
7	I	VEX	0	0	0	0
	II	VEX	20	0 (-100)	0 (-100)	5 (- 75)
		Big	3	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	9	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
		Big	2	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
8	I	VEX	25	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	12	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	III	VEX	5	0 (-100)	0 (-100)	1 (- 80)
9	I	VEX	8	2 (- 75)	8 (0)	2 (- 75)
	II	VEX	6	2 (- 67)	1 (- 83)	5 (- 17)
	III	VEX	9	2 (- 78)	1 (- 89)	4 (- 56)
10	I	VEX	2	0 (-100)	0 (-100)	3 (+ 50)
	II	VEX	20	109 (+445)	2 (- 90)	62 (+210)
		Big	2	8 (+300)	0 (-100)	7 (+250)
	III	VEX	12	9 (- 25)	0 (-100)	8 (- 33)
		Big	0	0	0	1
11	I	VEX	15	1 (- 93)	12 (- 20)	0 (-100)
		Cpl	2	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)
	II	VEX	75	51 (- 32)	2 (- 97)	2 (- 97)
		Cpl	10	0 (-100)	0 (-100)	0 (-100)

Erläuterungen zur Tab. 7 :

1. Rhythmusstörung: VEX - ventrikuläre Extrasystole
   Big - Bigeminus
   Cpl - Couplet
2. EKG Phase : I bwz III-Ruhe vor bzw. nach Belastung die angegebene Anzahl von Arrhythmien bezieht sich auf die Zeit von 3 Minuten
   II - Belastungsphase mit Arrhythmiehäufigkeit pro 6 Minuten

3.2.2. Bigemini

Komplexere Rhythmusstörungen wie Bigemini traten vorwiegend während der ergometrischen Prüfung auf (Tab. 7). In der Gruppe 1 nur in der Kontrollperiode, d.h. daß hier jede Therapieform diese Ektopie sowohl in Ruhe als auch unter Belastung vollständig supprimierte. In der Gruppe 2 zeigten 2 Patienten bigeminiforme Rhythmusstörungen, die während der Kontrollphase nur unter Belastung auftraten und unter der Behandlung mit Mexiletin in einem Fall um 300%, von 2 auf 8 Bigemini/6 min zunahmen, und in einem anderen Fall vollständig unterdrückt wurden. Durch die Kombinationsbehandlung dagegen gelang in beiden Fällen eine Reduktion um 100 %. Während der Behandlung mit Propranolol zeigte sich jedoch bei beiden Patienten eine Steigerung um 50 bzw. 250% von 2 auf 3 bzw. von 2 auf 7 Bigemini/6min.

Die statistische Untersuchung ergab weder für die Ruhe- noch für die Belastungsphase einen signifikanten Unterschied in der Arrhythmiehäufigkeit zwischen der Mexiletin- und der Kombinationstherapie.

3.2.3. Couplets

In der Kontrollphase zeigten sich bei jeweils 3 Patienten pro Gruppe in mindestens einer der drei EKG Phasen Couplets (Tab. 7). Sie wurden durch jede Therapieform sowohl in der Ruhe- als auch während der Belastungsphase vollständig reduziert, so daß sich in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zeigte.

3.2.4. Elektrokardiographische Alterationen

Für die EKG-Parameter PQ-, QRS- und relative QT-Zeit ergaben sich keine signifikanten Veränderungen zwischen der Monosubstanztherapie mit Mexiletin und der kombinationsbehandlung. So wurde die PQ-Zeit durch das Mexiletin um 4%, durch das Propranolol um 7% und durch die Kombination um 8% verlängert. Die QRS Dauer zeigte mit einer Zunahme um 2% die geringste Veränderung unter der Therapie mit Propranolol, während sie beim Mexiletin um 4% und bei der kombination um 6% anstieg. Für die relative QT-Zeit ergab sich gegenüber der Kontrollphase während der Behandlung mit Mexiletin eine Reduktion um 2% und unter der Propranololtherapie um 6,5%. Die stärkste Abnahme der relativen QT-Zeit jedoch fand sich mit durchschnittlich 10% im Anschluß an die kombinationsbehandlung (Siehe Anhang Tab. 10-12)

Die maximale Herzfrequenz zeigte in allen EKG Phasen (Ruhe Belastung - Ruhe nach Belastung) etwa die gleichen prozentualen Veränderungen in den einzelnen Therapiephasen gegenüber der Kontrollperiode. So führte Mexiletin in der Ruhephase vor der Belastung zu einer durchschnittlichen Frequenzabnahme um etwa 6% und in der Belastungs- und nachfolgenden Ruhephase zu einer Zunahme um 1% gegenüber der Kontrolle. Die Kombination erreichte dagegen eine signifikante Reduk-

tion um etwa 18% gegenüber der Monosubstanztherapie mit Mexiletin sowohl für die Ruhephase ($p=0,01$), als auch für die ergometrische Prüfung ($p=0,02$) und die darauffolgende Ruhephase ($p=0,02$). Ein ähnliches Verhalten wie bei der kombinierten Therapie ergab sich für die Herzfrequenz mit einer Abnahme von 15% unter der Propranolol therapie. (Anhang Tab. 13)

3.2.5. Hämodynamik

Der systolische und der diastolische Blutdruck zeigte sowohl in beiden Gruppen als auch innerhalb der drei EKG-Phasen ein etwa gleiches Verhalten. So wurden beide Druckwerte durch die Gabe von Mexiletin um durchschnittlich 2% erniedrigt. Durch die Kombinationstherapie senkte sich der systolische Druck um 8%, der diastolische dagegen nur um 3%, während die Monosubstanztherapie mit Propranolol den systolischen Wert um 11% und den diastolischen um 4% reduzierte.

Die stärkste Veränderung des Blutdruckverhaltens fand sich also während der Therapiephase mit Propranolol. Während Mexiletin zum geringsten Blutdruckabfall führte und auch die Blutdruckamplitude unbeeinflußt ließ, wurde diese durch die kombinierte Therapie um 5% und durch die Behandlung mit Propranolol um 7% verkleinert. (Anhang Tab. 14)

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Monosubstanztherapie und der kombinierten Behandlung mit Mexiletin und Propranolol ließ sich jedoch weder für die systolischen noch für die diastolischen Blutdruckwerte nachweisen.

3.2.6. Nebenwirkungen

Die Gabe von 600 mg Mexiletin pro Tag führte bei keinem der Patienten zu Nebenwirkungen, die einen Einfluß auf die Fortführung der Therapie ausgeübt hätten.
Dagegen klagte während der Therapie mit 60 mg Propranolol/d ein Patient über Unwohlsein und Schwäche, woraufhin die Dosierung auf 3x10 mg/d umgestellt wurde. Eine weitere Patientin litt nach der Propranololgabe unter Schwindel und Palpitationen, die nach einer Dosisreduktion auf 2x20 mg/d nicht mehr beobachtet wurden. Ein stenokardischer Anfall während der Propranololtherapie bei einem dritten Patienten hatte den Verzicht auf die Durchführung weiterer Belastungsprüfungen zur Folge.

3.3. Vergleich zwischen Langzeit und Belastungs-EKG

Zur Feststellung der Treffsicherheit von Langzeit- und Belastungs-EKG bez. der Erfassung komplexer Rhythmusstörungen zeigte die Gegenüberstellung der beiden Verfahren (Tab. 8 und 9), daß in den 60 angefertigten EKG Ableitungen bei 18 Langzeit-EKG Registrierungen Bigemini auftraten, während die entsprechenden Belastungs-EKG-Ableitungen diese Dysrhythmie nur in 13 Fällen zeigten. Couplets fanden sich in 27 Langzeit- und nur in 15 Belastungs-EKG-Registrierungen. Dies bedeutet, daß in 5 bzw. 12 Fällen, in denen sich im Langzeit-EKG Bigemini bzw. Couplets fanden, diese im entsprechenden Belastungs-EKG nicht nachweisbar waren.
Im Gegensatz dazu fanden sich im Belastungs-EKG in je einem Fall Bigemini und Couplets, die im entsprechenden Langzeit-EKG nicht erfaßt wurden.
Die während drei Langzeit-EKG-Registrierungen aufgezeichneten ventrikulären Tachykardien wurden in keinem Belastungs-EKG beobachtet.

Tab. 8 Anzahl der Patienten mit Bigemini pro EKG Abschnitt

Therapie-form	Pat. mit Bigemini	Ruhe	Belastung	Ruhe nach Belastung	Langzeit EKG
Kontrolle	8	1	6	1	7
Mexiletin	3	0	1	0	3
Kombination	2	0	0	0	2
Propranolol	6	1	2	1	6
Summe absolut	19	2	9	2	18
prozentual	100	11	47	11	95

Tab. 9 Anzahl der Patienten mit Couplets pro EKG-Abschnitt

Therapie-form	Pat. mit Couplets	Ruhe	Belastung	Ruhe nach Belastung	Langzeit EKG
Kontrolle	11	2	6	3	10
Mexiletin	5	0	0	0	5
Kombination	3	0	0	0	3
Propranolol	9	1	2	1	9
Summe absolut	28	3	8	4	27
prozentual	100	11	29	14	96

3.4. Wechselwirkungen zwischen den Therapieformen

Da ein Einfluß der vorausgegangenen Mexiletin- bzw. Propranololtherapie auf die kombinierte Behandlung vor der Untersuchung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, wurden die Ergebnisse der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2 verglichen, wobei die statistische Auswertung jedoch keinen Hinweis auf eine mögliche Wechselwirkung der Therapiephasen untereinander erbrachte.

4. Diskussion

4.1. Indikationen der Mexiletin oder Propranolol Therapie

Seit der Einführung des Mexiletins (12, 18, 103) gilt es als primäres Medikament zur wirksamen Behandlung ventrikulärer Arrhythmien (15, 41, 76), während das Propranolol einen festen Platz in der Therapie von Hypertonie (26, 35, 85), Angina pectoris (69, 85) und supraventrikulären Rhythmusstörungen besitzt (26, 62, 63), und nur Mittel der zweiten Wahl bei der Therapie von Kammerektopien ist (62, 63, 84). Besonders durch die in den letzten Jahren aufgeworfene Frage einer möglichen Prophylaxe des plötzlichen Herztods (10), für den das Auftreten von komplexen Rhythmusstörungen ein signifikant höheres Risiko darstellt, nimmt auch auf diesem Gebiet die Bedeutung der Beta-Rezeptoren-Blocker zu (2, 3, 73, 86, 108, 113).

Zur Durchführung einer sinnvollen Therapie mit zwei antiarrhythmischen Substanzen empfiehlt sich die Kombination von Präparaten mit unterschiedlichen Angriffspunkten an den elektrophysiologischen Mechanismen des Reizleitungssystems sowie des Arbeitsmyokards, um einerseits die synergistische Wirkung einer kombinierten Behandlung auszunutzen und andererseits mögliche Nebenwirkungen infolge additiver Effekte gering zu halten.

Die folgenden Ausführungen sollen daher darstellen, inwieweit dies für eine Kombinationstherapie mit Mexiletin und Propranolol zutrifft.

4.2. Mexiletin - Charakteristik

Mexiletin, ein Antiarrhythmikum vom Typ I nach Vaughan Williams hemmt einerseits den transmembranären Natriumeinstrom (97, 107) und verringert somit die maximale Aufstrichgeschwindigkeit der Aktionspotentiale von Sinusknoten, Vorhof, Papillarmuskel und Ventrikel; andererseits beeinflußt es die Plateauphase des Aktionspotentials durch eine Verminderung des langsamen transmembranären Calcium-Einstroms, während das Ruhepotential unbeeinflußt bleibt (32, 96, 97, 112). Die Unterdrückung von "Reentry-Arrhythmien" beruht eventuell auf der Verkürzung der Aktionspotentiale speziell in den Purkinje Fasern (39, 112), die physiologischerweise die längste Potentialdauer aufweisen (107). Des weiteren verfügt das Mexiletin über membranstabilisierende, lokalanästhetische und antikonvulsive Eigenschaften, während eine Beta-Rezeptoren blockierende Wirkung nicht beobachtet wurde (97, 107). Desgleichen besteht kein Anhalt für eine signifikante Beeinflussung der Sinusknotenerholungszeit, sowie der sinuatrialen, intraatrialen und -ventrikulären Leitungs- und Refraktärzeit (20, 52, 53, 88, 89). Die EKG Auswertung ergab zwar eine Verlängerung der QRS-Dauer um durchschnittlich 4%, jedoch spricht dies Ergebnis nicht für eine signifikante Beeinflussung der auf diese Weise gemessenen intraventrikulären Leitungszeit. Über das Verhalten der Leitungs- und Refraktärzeiten im Bereich des AV-Knotens besteht insofern Unklarheit, als es meist unverändert (20, 52, 89), in Einzelfällen aber auch verlängert gefunden wurde (83, 88). In dieser Untersuchung fand sich ebenfalls eine leichte Verzögerung der atrioventrikulären Überleitungszeit, bestimmt als PQ-Zeit, um durchschnittlich 4%, wobei sich jedoch kein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollphase ergab.

Die bei der Auswertung festgestellte leichte ungerichtete Schwankung der Sinusfrequenz um durchschnittlich 3%, sowohl in Ruhe als auch während der Belastung deckte sich fast ebenso mit den Ergebnissen anderer Untersucher (25, 68, 80, 99) wie die geringfügige Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 2% (9, 45, 80, 92).
Die in dieser Untersuchung gefundene leichte Abnahme der relativen QT-Zeit um durchschnittlich 2%, bei der es sich um keine signifikante Veränderung handelt, deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Arbeiten (99).

Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie, Schwindel, Nausea oder Erbrechen (34, 98, 111) wurden bei der verwendeten Dosis von 600 mg/d bei keinem Patienten beobachtet, traten aber auch in anderen Untersuchungen nur selten (9, 25, 101) oder nie auf (82, 101). Bei der zwei- bis dreifachen Dosis wurden jedoch bei z.T. über 60% der Patienten derartige Begleiteffekte beobachtet (13, 14, 34, 79, 81).

Aus den soeben erörterten Einwirkungen des Mexiletins auf die elektrophysiologischen Vorgänge lassen sich dann auch die möglichen Kontraindikationen, wie Störungen der Spontandepolarisation oder der Überleitung distal vom His-Bündel ableiten.

4.3. Propranolol - Charakteristik

Beim Propranolol, einem Racemat, beruht die Wirksamkeit auf der Beta-Rezeptoren blockierenden Eigenschaft des linksdrehenden Isomers, die etwa 100 fach über der der rechtsdrehenden Form liegt. Dieses Isomer verursacht zum Großteil unspezifische Membranwirkungen (27, 42, 43), die unter therapeutischen Blutspiegeln keine kardiodepressiven Effekte hervorrufen (8, 31, 44), sondern erst bei einer darüber hinausgehenden Konzentration infolge einer chinidinartigen, lokal-

anästhetischen Wirkung die maximale Anstiegsgeschwindigkeit und Amplitude des Aktionspotentials in den Vorhof-, Ventrikelmyokard- und Purkinje-Fasern verkürzt, ohne das Ruhepotential zu beeinflussen (22, 78, 106).
Der wichtigste Mechanismus bei der Suppression von Arrhythmien beruht daher auf einer Verminderung der katecholamin bedingten Zunahme der diastolischen Depolarisation durch das linksdrehende Isomer (27, 114), so daß die antifibrillatorische Eigenschaft in Abhängigkeit zur jeweiligen sympathischen Aktivität steht.

Die depressive Wirkung auf den Sinusknoten führt beim Propranolol, das keine intrinsische sympathomimetische Aktivität besitzt (8), zu einer Frequenzabnahme um 10-20 % (26, 38, 63, 102). In diesem Rahmen bewegen sich auch die in dieser Untersuchung ermittelten, unter 3.2.4. genannten Ergebnisse. Die sinuatriale Leitungszeit, sowie die funktionelle und effektive Refraktärzeit des AV-Knotens erfahren eine Zunahme (63, 114), die ihren Ausdruck in einer PQ-Zeit Verlängerung finden (26, 62), die in diesem Fall nur in geringem Maß von 0,01 s (+7%) beobachtet wurde. Jedoch trat bei zwei Patienten unter der Gabe von Propranolol ein AV-Block ersten Grades auf. Mit einer Verkürzung um 6,5% zeigte die relative QT-Zeit ein ähnliches Verhalten wie bei anderen Untersuchern (102), wobei es sich jedoch nicht um eine signifikante Veränderung gegenüber der Kontrollphase handelt.

Die bei den 13 untersuchten Patienten ermittelte Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 11% und des diastolischen um 4% ist zwar nicht so ausgepragt wie die in anderen Untersuchungen ermittelte Reduktion (27), verdeutlicht aber trotzdem den dort beobachteten Trend einer Verringerung der Blutdruckamplitude infolge einer stärkeren Senkung des systolischen gegenüber des diastolischen Drucks (31).

Die bei zwei Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen wie Schwindel, Schwäche, Unwohlsein und Palpitationen, die nach einer Verringerung der Dosis nicht mehr auftraten, werden auch von anderer Seite berichtet, wobei zusätzlich noch Bronchospasmen, Müdigkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Bradykardie und Hypotonie geschildert werden (35, 38, 63, 84).

Die Indikation zur Beta-Blockade zur antiarrhythmischen Behandlung ergibt sich aus dem oben geschilderten für alle Arrhythmien, die auf einer überschießenden adrenergen Stimulation beruhen, wie beispielsweise Sinustachykardien, Vorhofflattern oder -flimmern, sowie supraventrikuläre und auch ventrikuläre Extrasystolen (8, 26, 63, 95). Eine bestehende kardiale Insuffizienz, ein AV-Block 2. oder 3. Grades sowie eine Bradykardie mit Ruhefrequenzen unter 55/min stellen insofern eine mögliche Kontraindikation für eine Beta-Rezeptoren Blockade dar, da, wie aus dem oben gesagten hervorgeht, eine Verschlechterung dieser Zustände befürchtet werden muß.

4.4. Charakteristik der Kombination

Die beim Mexiletin fehlende Beta-Rezeptoren blockierende Eigenschaft wird eventuell durch das Propranolol im Sinne einer Wirkungssteigerung insofern günstig beeinflußt, als daß die durch das Mexiletin bewirkte Verzögerung der Erregungsleitung speziell im His-Bündel und in den Purkinje-Fasern (39, 112) auf supraventrikuläre Abschnitte erweitert wird, infolge der negativ dromotropen Wirkung des Propranolols auf die sinuatriale und atrioventrikuläre Erregungsleitung (27, 78, 106). Hierdurch wird möglicherweise die Entstehung ektoper Erregungen sowie deren Ausbreitung im Sinne einer "Reentry-Arrhythmie" wirkungsvoller unterdrückt, als dies durch eine Monosubstanztherapie möglich ist.

Der negativ dromotrope Einfluß des Propranolols (63, 114) und eventuell auch des Mexiletins kann jedoch die Entstehung eines totalen AV-Blocks begünstigen, so daß die Kombination bei einer bestehenden AV-Überleitungsstörung nur bedingt, und dann unter strenger Kontrolle eingesetzt werden sollte. Weiterhin ist eine additive Wirkung der Kombination im Sinne einer Verzögerung der Spontandepolarisation von Schrittmacherzellen (32, 97, 112, 114), wie sie bei den meisten Antiarrhythmika beobachtet wird, nicht auszuschließen, so daß Patienten mit einer Störung der Impulsautomatie ebenfalls nur unter regelmäßiger Überwachung mit der Kombination behandelt werden sollten. Diese Einschränkungen gelten ebenso für Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie, da auch in diesen Fällen eine negative Beeinflussung des Krankheitsbildes möglich ist.

Die Abnahme der Sinusfrequenz während der Kombinationsbehandlung liegt noch etwa 3% unterhalb der durch das Propranolol hervorgerufenen Reduktion und ist daher hauptsächlich ebenso auf diese Substanz zurückzuführen wie die Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, die leichte Zunahme der PQ-Zeit um 0,01 s und die Verkürzung der relativen QT-Zeit um 10%. Der Einfluß des Mexiletins auf diese Veränderungen dürfte sowohl in der Monosubstanztherapie als auch in der Kombinationstherapie nur von geringer Bedeutung sein.

Wie Leahey u.a.(55) zeigten, läßt sich eine Beeinflussung der Plasmakonzentration des Mexiletins durch die zusätzliche Gabe von Propranolol nicht nachweisen, so daß eine Dosisänderung der einzelnen Substanzen bei einer Kombinationsbehandlung entfällt und eine Wirkungssteigerung der Kombinations- gegenüber der Monosubstanztherapie nicht auf erhöhten Plasmakonzentrationen durch Interaktion beider Pharmaka bez. ihrer Pharmakokinetik beruht.

4.5. Charakteristik der elektrokardiographischen Verfahren

Die Beurteilung des Erfolgs der antiarrhythmischen Therapie ist im wesentlichen von zwei Faktoren abhängig. Einerseits von der Nachweismethode (Ruhe-, Belastungs- oder Langzeit EKG) (90, 109) und andererseits von der Berücksichtigung der Spontanvariabilität der jeweiligen Rhythmusstörung (4, 70, 71, 91, 110) im individuellen Fall.

Die größte Nachweissicherheit von etwa 90% für ventrikuläre Ektopien erreicht das durch Holter (37) eingeführte und mittlerweile technisch verbesserte System der Langzeit-EKG Registrierung und Analyse (19, 67, 104). Es ermöglicht, die kardiale Aktivität des Patienten über einen beliebig langen Zeitraum zu verfolgen, wobei das tragbare Aufzeichnungsgerät dem Patienten die Einhaltung seines normalen Tagesablaufs gestattet, und somit dem Untersucher einen Überblick über die zirkadiane Herzrhythmik während der Alltagssituationen des Patienten verschafft. Darüber ermöglicht es einen Einblick in die Auswirkungen sowohl von psychischen als auch physischen Belastungen auf eine bestehende Arrhythmieneigung, wenn vom Patienten zusätzlich ein stichwortartiges Protokoll des Tagesablaufs angefertigt wird.

Diese Möglichkeiten bestehen jedoch nicht für die ambulanten elektrokardiografischen Verfahren wie Ruhe- oder Belastungs-EKG, deren Nachweisgrenzen für die Detektion von Herzrhythmusstörungen etwa bei 15% für das Ruhe- und 60% für das Belastungs-EKG liegen (29, 59, 88). Zum einen sind diese Methoden zeitlich begrenzter als die Langzeit-EKG Ableitung und zum anderen stellen sie die Herzaktion und eventuelle Störungen nur unter experimentellen Gesichtspunkten dar, was nicht ohne weiteres auf die Alltagssituation des Patienten und der damit verbundenen physischen und psychischen Belastung übertragbar ist. Aussagen über antiarrhythmische Therapieerfolge anhand dieser EKG-Ableitungen geben somit

nur in begrenztem Maß den Behandlungseffekt während des normalen Tagesablaufs wieder.

Evidentere Unterschiede zwischen den drei genannten EKG Formen zeigen sich allerdings sowohl in dieser Untersuchung, als auch in anderen Arbeiten, in denen die Erfassung komplexerer Dysrhythmien wie Couplets, R-auf-T Phänomene und ventrikuläre Tachykardien in einem hohen Prozentsatz nur noch im Langzeit-EKG und nur in kleinerem Rahmen unter ergometrischer Provokation gelingt (90, 109)(Tab. 8, 9).

Die Aussagekraft der ambulanten Routine-EKG-Ableitung wird somit zum einen durch die geringe Rate der Detektion von Kammerektopien, und zum anderen durch die nur bedingte Übertragbarkeit der EKG-Aussage auf Alltagssituationen des Patienten limitiert. Letztendlich bedeutet aber auch in diesem Fall die Reduktion der Arrhythmiehäufigkeit nicht unbedingt einen Therapieerfolg, sondern dieses kann lediglich durch die Spontanvariabilität der Rhythmusstörungen bedingt sein (5, 7, 70). Da aber keine Angaben über das Ausmaß der jeweiligen Schwankung der Ektopiehäufigkeit im Ruhe- oder Belastungs-EKG bestehen, schränkt dies zusätzlich zu dem oben Gesagten die Aussagemöglichkeit dieser elektrokardiografischen Methoden weiter ein.

Eine beliebige Senkung der Ektopiehäufigkeit ist auch im Langzeit-EKG nicht immer gleichbedeutend mit einem antiarrhythmischen Therapieerfolg, da auch hier für alle Extrasystolieregistrierungen eine sehr hohe Spontanvariabilität besteht (5, 7, 71), die etwa 75% bzw. 90% für die Reduktion von ventrikulären Extrasystolen bzw. Couplets beträgt (110). So ergab sich zwar bei der Auswertung der Untersuchungen der 13 Patienten bei 10 Patienten unter Mexiletingabe, bei 12 Personen unter der Kombination und bei 8 Patienten unter der Propranololbehandlung eine Verringerung der ventrikulären

Dysrhythmien; von einer sicheren Therapiewirkung kann man jedoch nur in 5 Fällen beim Mexiletin, in 9 Fällen bei der Kombination und bei 3 Patienten unter der Propranolol Medikation sprechen. In den übrigen Fällen ist eine sichere Aussage nicht möglich, da die Reduktion hier sowohl durch den Einfluß der Medikamente als auch durch die Spontanvariabilität bedingt sein kann.

Das gleiche gilt für die Ergebnisse bei den Couplets, wo 9 Patienten unter Gabe von Mexiletin, 10 unter der Kombination und 7 bei der Propranololtherapie eine Reduktion der Extrasystoliehäufigkeit bei der Auswertung zeigten. Eine sichere therapeutische Wirkung zeigte das Mexiletin jedoch nur bei 6 Patienten, die Kombination bei allen 10 Personen und das Propranolol nur in 3 Fällen.

4.6. Erörterung der antiarrhythmischen Wirkung

Die obigen Darstellungen zum Therapieerfolg verdeutlichen die antiarrhythmische Wirksamkeit des Mexiletins in einer Dosierung von 600 mg/d bei der Suppression von kammerektopien in 38% der behandelten Fälle. Die zusatzliche Gabe von 60 mg Propranolol pro Tag ermöglicht jedoch zusätzlich bei weiteren 31% der Patienten eine wirksame Reduktion der ventrikulären Extrasystolen, so daß dem Therapieerfolg der Monosubstanztherapie mit Mexiletin bei 38% der Fälle der sichere therapeutische Effekt einer kombinierten Behandlung bei 69% der Fälle gegenübersteht.

Das Mexiletin war bei der Unterdrückung von Couplets zwar bei 60% der Patienten mit Sicherheit wirksam; der Erfolg konnte aber auch bei dieser Arrhythmieform durch zusätzliche Propranololgabe auf alle Fälle erweitert werden.

Die völlige Suppression von bigeminiformen Rhythmusstörungen wurde durch die Monosubstanztherapie mit Mexiletin bei 4 der 7 Patienten, durch die Kombinationsbehandlung aber bei 6 Personen erreicht, so daß auch für die Unterdrückung dieser Arrhythmieform ein positiver Einfluß einer zusätzlichen Gabe von Propranolol zu einer schon bestehenden Mexiletintherapie angenommen werden kann.

Da ventrikuläre Tachykardien und R-auf-T-Phänomene in dieser Untersuchung nur in Einzelfällen auftraten, ist eine generelle Aussage über die Wirkung einer additiven Propranolol Medikation nicht zulässig, so daß hier nur auf die Beschreibung des Therapieverhaltens unter den verschiedenen Behandlungsformen im Abschnitt 3.1.4. verwiesen werden kann.

Die Resultate der Langzeit-EKGAuswertung zeigen somit für alle registrierten Extrasystolieformen eine zusätzliche antiarrhythmische Wirksamkeit des Propranolols bei additiver Gabe zu einer schon bestehenden Mexiletintherapie, wodurch der Erfolg der Monosubstanzbehandlung z.T. beträchtlich verbessert werden konnte. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei anderen Untersuchern, die von teilweise therapieresistenten Dysrhythmien bei Mexiletinbehandlung berichten, bei der die zusätzliche Gabe von Propranolol in unterschiedlicher Dosierung die Ektopien wirkungsvoll unterdrückte. Die Anzahl der während der Monosubstanztherapie mit Mexiletin aufgetretenen Nebenwirkungen konnte dabei unter der Kombinationsbehandlung infolge einer Reduktion der Mexiletindosis gesenkt werden, ohne daß dies zu einem Wirkungsverlust geführt hatte (54, 55, 64, 65, 105).
Die Ergebnisse dieser Arbeiten bekräftigen somit den auch in dieser Untersuchung festgestellten additiven antiarrhythmischen Effekt des Propranolols in einer Kombinationsbehandlung mit Mexiletin.

Inwieweit das Propranolol einen günstigen Einfluß auf belastungsinduzierte ventrikuläre Extrasystolen ausübt, sollte durch die ergometrische Prüfung geklärt werden (40, 58). Die EKG Auswertung ergab dabei unter Ruhebedingungen keine signifikante Verringerung der Extrasystoliehäufigkeit während der Kombinationsbehandlung gegenüber der Monosubstanztherapie mit Mexiletin. Dieser Befund änderte sich jedoch während der Belastung über 6 Minuten und der darauffolgenden Ruhephase. Hier gelang durch die zusätzliche Propranolol Medikation eine signifikante Verringerung der ventrikulären Extrasystolen gegenüber der vorangegangenen Monosubstanztherapie mit Mexiletin.

Dies Ergebnis verdeutlicht den positiven antiarrhythmischen Effekt des Propranolols auf Dysrhythmien, deren Ursache ein erhöhter adrenerger Antrieb darstellt, der während und nach Belastungsphasen besteht und durch Katecholamin bedingte Einflüsse auf die transmembranären Ionenströme die Entstehung und Ausbreitung ektoper Erregungen begünstigt. Die sympathikolytische Wirkung des Propranolols, die beim Mexiletin fehlt, unterbindet in gewissem Maß diese Arrhythmiegenese und erreicht wahrscheinlich über diesen Mechanismus eine weitere Reduktion der Extrasystoliehäufigkeit.

4.7. Folgerungen für die praktische Anwendung

Die abgeschlossenen Untersuchungen an 14 Patienten mit stabilen oder reproduzierbaren ventrikulären Extrasystolen verdeutlichen, daß durch eine Kombinationstherapie mit Mexiletin und Propranolol einfache und komplexe Dysrhythmien wirksamer unterdrückt werden als durch eine Monosubstanztherapie mit Mexiletin. Daher sollte die Möglichkeit der kombinierten Therapie bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen

eine Verschlechterung der Prognose eines plötzlichen Herztodes (17, 48, 59, 71, 94) insofern befürchtet werden muß, da das Auftreten einer großen Zahl von ventrikulären Arrhythmien durch die Monosubstanztherapie mit Mexiletin entweder nicht genügend beeinflußt werden kann, oder eine wirksame Reduktion der Dysrhythmien erst durch Dosierungen im toxischen Bereich gelingt. Des weiteren besteht ein günstiger Einfluß der Kombination auf belastungsinduzierte Extrasystolen oder sonstige im Rahmen einer erhöhten adrenergen Stimulation entstandenen Arrhythmien, so daß auch bei diesen Zuständen an die Möglichkeit einer Kombinationstherapie gedacht werden sollte.

Bei Patienten mit bestehender Störung der Impulsautomatie oder der AV-Überleitung sollte die kombinierte Behandlung nur in Einzelfällen und dann unter strenger Kontrolle erfolgen. Dies gilt ebenso für Patienten, die unter einer Bradykardie, Hypotonie oder kardialen Insuffizienz leiden, da auch in diesen Fällen infolge einer eventuellen additiven Wirkung der beiden Substanzen auf diese Zustände mit einer Verschlechterung des Befundes gerechnet werden kann.

Die Überprüfung des Therapieerfolgs sollte sich allerdings nicht auf die Ableitung eines Ruhe-EKG beschränken, da diese Methode den geringsten Erfolg bei der Detektion von ventrikulären Extrasystolen bietet (60, 90, 109). Das optimale Verfahren ist z.Z. die Langzeit-EKG Aufzeichnung über einen Zeitraum von 24 Stunden (21, 47, 93), in deren Verlauf der Patient nach Möglichkeit seinen gewohnten Tagesablauf einhalten sollte. Falls sich innerhalb dieser Zeit kein Anhalt für das Vorhandensein von komplexen Arrhythmien ergibt, kann zur weiteren Überwachung die Registrierdauer auf weitere 24 Stunden ausgedehnt werden, da nachweislich erst nach diesem Zeitraum bei weiteren 20% der Patienten komplexe Ektopien zur Beobachtung kommen (5).

Eine Ergänzung stellt das zusätzliche EKG unter ergometrischer Provokation dar, das, wie sich bei der Auswertung dieser Untersuchung zeigte, in Einzelfällen weitere komplexe Dysrhythmien darstellt, die bei der Langzeit-EKG Registrierung nicht beobachtet wurden (9, 82).

Beim Auftreten von komplexen Arrhythmien wie Couplets, Triplets, ventrikulären Tachykardien und R-auf-T-Phänomenen, die in jedem Fall durch die antiarrhythmische Therapie supprimiert werden sollten, ist die Durchführung einer Langzeit EKG Registrierung über mindestens 24 Stunden generell indiziert, da nur durch dieses Verfahren die Detektion dieser Kammerektopien in hohem Maß gelingt und somit eine exaktere Aussage über den Therapieerfolg ermöglicht wird.

Liegt zusätzlich zu der Extrasystolie ein Hypertonus vor, so bietet die Kombinationsbehandlung einen weiteren Vorteil, indem sie einerseits die Arrhythmienäufigkeit reduziert und andererseits durch ihre Herzfrequenz und blutdruck senkende Wirkung eine günstige Verbindung von antiarrhythmischer und antihypertensiver Therapie darstellt.

5. Zusammenfassung

Anhand von 14 Patienten mit stabilen oder reproduzierbaren ventrikulären Extrasystolen unterschiedlicher Genese, die zufallsbedingt auf zwei Kollektive mit verschiedener Therapiefolge verteilt wurden, erfolgte eine vergleichende Untersuchung über die antiarrhythmische Wirksamkeit einer oralen Kombinationsbehandlung mit 3x200 mg Mexiletin und 3x20 mg Propranolol pro Tag gegenüber der einer Monosubstanztherapie mit Mexiletin. Der Behandlungserfolg, sowie kardiale Veränderungen wurden anhand der Ergebnisse von Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG Ableitung im Anschluß an jede Therapiephase bewertet.

Ein sicherer Therapieerfolg bei der Suppression von ventrikulären Extrasystolen, der bei 38% der Patienten unter der Gabe von Mexiletin bestand, konnte durch zusätzliche Propranolol Therapie auf 69% der Patienten erweitert werden.
Couplets wurden durch die kombinierte Behandlung bei allen Patienten therapeutisch erfolgreich reduziert, während dies durch die Mexiletin Medikation nur in 60% der Fälle gelang. Des weiteren ließ sich ein günstiger Einfluß auf bigeminiforme und belastungsinduzierte Rhythmusstörungen nachweisen.

Für die Reduktion von ventrikulären und belastungsinduzierten Extrasystolen ergab sich eine signifikante Differenz der Ektopiehäufigkeit für die Kombinationsbehandlung gegenüber der Monosubstanztherapie mit Mexiletin.

Die Veränderungen der elektrokardiographischen Parameter unter der kombinierten Behandlung gegenüber der Kontrollphase bestanden in einer Verlängerung der PQ-Zeit um 8%, einer Zunahme der QRS-Dauer um 6% und einer Abnahme der relativen QT-Zeit um 10%. Eine signifikante Veränderung ergab sich jedoch für keinen der genannten elektrokardiografischen

Parameter. Ein anderes Verhalten fand sich bei der maximalen Herzfrequenz, die gegenüber der Kontrolle unter der Kombinationstherapie eine signifikante Verminderung um 18% sowohl in Ruhe ($p=0,01$) als auch unter Belastung ($p=0,02$) zeigte.

Im Vergleich zur Kontrollphase verringerte sich während der kombinierten Behandlung die Blutdruckamplitude um 5% infolge einer Reduktion des systolischen Drucks um 8% und des diastolischen um nur 3%. Gegenüber der Monosubstanztherapie mit Mexiletin zeigte sich jedoch keine signifikante Beeinflussung der Druckwerte.

Mögliche Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung wie Störungen der Spontandepolarisation von Schrittmacherzellen oder der AV-Überleitung, sowie eine kardiale Insuffizienz, eine Bradykardie oder eine Hypotonie fanden sich in dieser Untersuchung bei keinem Patienten. Lediglich unter der Propranololbehandlung traten bei zwei Patienten Unwohlsein, Schwäche, Schwindel und Palpitationen auf. Diese Begleiteffekte verschwanden jedoch nach einer Dosisreduktion auf 3x10 mg/d bzw. 2x20 mg/d. Die Verträglichkeit der Kombination kann daher bei der hier verwendeten Dosierung als überwiegend zufriedenstellend bezeichnet werden.

Der Vergleich der in dieser Untersuchung verwendeten elektrokardiographischen Methoden ergab die höchste Treffsicherheit, speziell in der Erfassung komplexer Rhythmusstörungen, für das Langzeit-EKG über 24 Stunden, dessen Ergebnisse in Einzelfällen durch ein Belastungs-EKG ergänzt werden konnten. Die niedrigste Detektionsrate für ventrikuläre Arrhythmien besaß das Ruhe-EKG.
Für die Beurteilung einer durchgeführten antiarrhythmischen Therapie sollten daher in jedem Fall die Ergebnisse der Langzeit-EKG-Registrierung über 24 Stunden, eventuell in Kombination mit den Resultaten einer Belastungs-EKG Ableitung herangezogen werden.

6. Literatur

1. Alexander, S., D.C. Desai, P.J. Hersberg: Clinical significance of ventricular premature beats in an outpatient population (abtr.). Amer. J. Cardiol. 29, 250 (1972)
2. A Multicentre International Study: Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoceptor blockade using practolol. Br. Med. J. 2, 735(1975)
3. A Multicentre International Study: Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. Suppl. report. Br. Med. J. 2, 419 (1977)
4. Andresen, D., U. Tietze, E.-R. v. Leitner, H.U. Lehmann, I. Thormann, H.J. Wessel, R. Schröder: Spontanvariabilität tachykarder Rhythmusstörungen (abstr.). Z. kardiol. 69, 214 (1980)
5. Andresen, D., E.-R. v. Leitner, W. Wegscheider, R. Schröder: Nachweis komplexer tachykarder ventrikulärer Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG. Dtsch. Med. Wochenschr. 15, 571 (1982)
6. Bethge, K.P., P.R. Lichtlen: Die Beurteilung der antiarrhythmischen Therapie durch Langzeitelektrokardiografie. In: Lüderitz, B. (Hrsg): Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, S. 170, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1981
7. Bertel, O., S. Braun, F. Schmidt, F. Burkart: Hohe Spontanvariabilität ventrikulärer Rhythmusstörungen limitiert Aussagekraft von Langzeit-EKG Untersuchungen. Schweiz. Med. Wschr. 43, 1670 (1979)
8. Bodem, G.: Differentialtherapie mit adrenergen Beta-Blockern? Fortschr. Med. 30-31, 1301 (1979)
9. Böhm, B., G. Scala, E. Stegu, A. Torabizadeh: Die Wirkung von Mexiletin in verschiedenen Dosierungsschemata auf ergometrisch provozierte ventrikuläre Extrasystolen bei Postinfarktpatienten. Therapiewoche 29, 5864 (1979)

10. Breithardt, G., L. Seipel, F. Loogen: Häufigkeit, Prognose und Therapie von Herzrhythmusstörungen bei koronarer Herzkrankheit. Z. Kardiol. 67, 1 (1978)
11. Breithardt, G., K. Haerten, J. Lersmacher, R.-R. Abendroth, L. Seipel: Vergleichende Untersuchungen zur antiarrhythmischen Wirksamkeit von Disopyramid und Mexiletin. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 85, 850 (1979)
12. Campbell, N.P.S., J. Kelly, J.F. Pantridge, R.G. Shanks, J.E. Strong: The evaluation of Kö 1173 in patients with cardiac arrhythmias. Proc. of Brit. Pharmacol. Soc. 3rd-5th Jan., 1973, Communications, pp. 13-14, Brit. J. Pharmacol. 47, 654 (1973)
13. Campbell, N.P.S., J.G. Kelly, N.C. Chaturvedi, J.E. Strong R.G. Shanks, A.A.J. Adgey: The development of mexiletine in the management of ventricular dysrhythmias. Postgrad. med. J. 53, Suppl. 1, 120 (1977)
14. Campbell, N.P.S., J.F. Pantridge, A.A.J. Adgey: Mexiletine in the management of ventricular dysrhythmias. Europ. J. Cardiol. 6, 245 (1977)
15. Campbell, R.W.F., R.G. Talbot, D.G. Julian, L.F. Prescott: Long term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. Postgrad. med. J. 53, Suppl. 1, 146 (1977)
16. Chiang, B.N., L.V. Perlman, M. Fulton, L.D. Ostrander, F.H. Epstein: Predisposing factors in sudden cardiac death in Tecumseh, Michigan. A prospective study. Circulation, 41, 31 (1970)
17. Chiang, B.N., L.V. Perlman, Ostrander et al.: Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidemiologic study. Ann. Intern. Med. 70, 1159 (1969)
18. Clark, R.A., D. Julian, J. Nimmo, L.F. Prescott, R. Talbot: Clinical pharmacological study of Kö 1173 - a new antiarrhythmic agent. Brit. J. Pharmacol. 47, 622 (1973)

19. Clark, K.W., F.M. Nolle, J.R. Cox Jr et al.: High performance computer programs for rapid analysis of long ECG records. Proc. San Diego Biomed. Symph. 13, 139 (1974)
20. Mc Comish, M., B. Crook, D. Kitson, D. Jewitt: Clinical electrophysiological effects of mexiletine and its mechanism of antidysrhythmic action. Brit. Heart J. 38, 503 (1976)
21. Crawford, M., R.A. O'Rourke, N. Ramarkrishna, H. Henning, J. Ross: Comparative effectiveness of exercise testing and continous monitoring for detecting arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. Circulation 50, 301 (1974)
22. Davis, L.D., J.V. Temte: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers in the dog. Circulation Res. 23, 661 (1968)
23. Denborough, M.A., R.R.H. Lovell, P.J. Nestel, A.J. Goble: Arrhythmias and late sudden death after myocardial infarction. Lancet 1, 386 (1968)
24. Esser, H., D. Kikis: Behandlung von Rhythmusstörungen ventrikulären Ursprungs mit KÖ 1173 (Mexiletin). Med. Klin. 35, 1386 (1977)
25. Esser, H., D. Kikis: Kurz- und Langzeitbehandlung mit Mexiletin. In: Hitzenberger, G., R. Flener (Hrsg): Moderne Antiarrhythmika, S. 169, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978
26. Fitzgerald, J.D.: Beta blocking drugs as anti-arrhythmic agents. Int. J. Clin. Pharmacol. 11, 235 (1975)
27. Fitzgerald, J.D.: Propranolol. In: Scriabine, A.: Pharmacology of Antihypertensive drugs, S. 195, Raven, New York 1980
28. Friedman, M., Manwaring, J.H., R.H. Roseman, G. Donlon, P. Ortega, S. Grube: Instantaneous and sudden deaths. Clinical and pathological diffentation in coronary artery disease. J. Amer. med. Ass. 225, 1319 (1973)

29. Gaughan, C.E., B.Lown, J. Langian et al: Acute oral testing for determing antiarrhythmic efficacy. Am. J. Cardiol. 38, 677 (1976)
30. Gordon, T., W.B. Kannel: Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. J. Amer. med. Ass. 215, 1617 (1971)
31. Gross, F.: Klinische Pharmakologie der Beta-Adrenoceptoren-Blocker. Internist 19, 504 (1978)
32. Haap, K., Antoni, H.: Mexiletin - Tierexperimentelle Befunde über die antiarrhythmischen und elektrophysiologischen Effekte am Herzen. Klin. Wschr. 56, 169 (1978)
33. Heinrich, K.: Mexiletin, ein neues Antiarrhythmikum. Med. Klin. 75, 235 (1980)
34. Henning, B., W. Merx, H. Brunner, H. Härtel: Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung von Mexiletin. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 84, 742 (1978)
35. Hiemstra, S., E. Ziegler, C. Streichele: Hypertoniebehandlung mit Propranolol in der internistischen und Allgemeinpraxis. Münchener Med. Wschr. 49, 1599 (1977)
36. Hinkle, L.E., S.T. Carver, D.C. Argyros, M. Stevens, J. Horvath: The prognostic significance of ventricular premature contractions in the healthy people and in people with coronary heart disease. Acta Cardiol., suppl. 18, 5 (1974)
37. Holter, N.J.: New method for heart studies: Continous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. Science 134, 1214 (1961)
38. Hopf, R., H. Tourbier, M. Kaltenbach: Wirksamkeit des Beta-Sympathikolytikums Methypranol auf Belastungsherzfrequenz und ischämische ST-Senkung im Vergleich mit Plazebo und Propranolol. Herz/Kreislauf 10, 560 (1977)
39. Iwamura, N., T. Shimizu, H. Toyoshima, J. Toyama, K. Yamada: Electrophysiological actions of a new antiarrhythmic agent on isolated preparations of the canine Purkinje fiber and ventricular muscle. Cardiol. 61, 329 (1976)

40. Kosowsky, B.D., B. Lown, R. Whiting et al.: Occurence of ventricular arrhythmias with exercise as compared to monitoring. Circulation 44, 826 (1972)
41. Jewitt, D.E.: Anti-arrhythmic drug therapy. Proc. roy. Soc. Med. 70, suppl. 11, 4 (1977)
42. Kaufmann, B.: Betablocker haben spezifische und unspezifische Effekte. Selecta 22, 621 (1981)
43. Kaufmann, B.: Porträt eines Pharmakons: Penbutolol. Ein sterisch reiner Betablocker. Selecta 17, 1364 (1981)
44. Kersting, F., W. Kasper, T. Meinertz: 15 Jahre Therapie mit Betarezeptorenblockern. Med. Klin. 74, 1179 (1979)
45. Klicpera, M., Kroiss, H. Zilcher, P. Kühn: Antiarrhythmische und hämodynamische Effekte von Mexiletin bei oraler Verabreichung am Menschen. Herz/Kreislauf 9, 153 (1977)
46. Klinger, D.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiarrhythmikum. Prakt. Arzt 32, 247 (1978)
47. Kosowsky, B.D., B. Lown, R. Whiting, T. Guiney: Occurence of ventricular arrhythmias with exercise as compared to monitoring. Circulation 44, 826 (1971)
48. Kotler, M.N., B. Tabatznik, M.M. Mower, S. Tominaga: Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. Circulation 47, 959 (1973)
49. Kuller, M., Lilienfeld, A., R. Fisher: Epidemiological study of sudden and unexpected deaths due to arteriosclerotic heart disease. Circulation 44, 1056 (1966)
50. Kuller, M., M. Cooper, J. Perper: Epidemiology of sudden death. Arch. Intern. Med. 129, 714 (1972)
51. Kühn, P.: Vier Jahre Erfahrungen mit Mexiletin. In: Hitzenberger, G., R. Flener (Hrsg): Moderne Antiarrhythmika, S. 119, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978
52. Lang, K.F., H. Just, P. Limburg: Untersuchungen über die Einwirkungen von Mexiletin (Kö 1173) auf die AV-Überleitungszeit und Sinuspulsautomatie bei Herzgesunden und

Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems. Z. Kardiol. 64, 389 (1975)

53. Lang, K.F.: Die Wirkung von Mexiletin unter besonderer Berücksichtigung des His-Bündel-Elektrokardiogramms. In: Advances in clinical pharmacology, vol. 16, S. 33, München- Wien-Baltimore: Urban und Schwarzenberg 1978
54. Leahey, E.B.Jr., R.H. Heissenbüttel, J.T. Bigger: Combined Mexiletine and Propranolol for resistent ventricular arrhythmias. Circulation 62 (suppl. 3), 181 (1980)
55. Leahey, E.B.Jr., R.H. Heissenbüttel, E.-G.V. Giardina: Combined Mexiletine and Propranolol treatment of refractory ventricular tachykardia. Brit. Med. J. 2, 357 (1980)
56. v. Leitner, E.-R., U. Tietze, D. Andresen, R. Schröder: Rechnerkompatibles Langzeit-EKG Analysegerät zur quantitativen Erfassung einfacher und komplexer Rhythmusstörungen; Systembeschreibung und Untersuchung der Analysegenauigkeit. Z. Kardiol. 70, 22 (1981)
57. Mc Leod, A., D. Kitson, M. Mc Comish, D. Jewitt: Role of ambulatory electrocardiographic monitoring; accuracy of quantitative analysis system. Brit. Heart J. 39, 347 (1977)
58. Lown, B., B. Kosowsky, R. Whiting: Exposure of electrical instability in coronary artery disease by exercise stress. Circulation 40, suppl. 3, 136 (1969)
59. Lown, B, Wolf, M.: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 44, 130 (1971)
60. Lown, B., T.B. Graboys: Sudden death: an ancient problem newly perceived. Cardiovasc. Med. 2, 219 (1977)
61. Lown, B., T.B. Graboys: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. Am. J. Cardiol. 39, 910 (1977)
62. Lüderitz, B.: Die Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Betarezeptorenblockern. Herz/kreislauf 10, 541 (1977)

63. Lüderitz, B.: Beta-Rezeptorenblocker bei kardialen Rhythmusstörungen. Internist 19, 532 (1978)
64. Malcolm, I.D., D. Stubington, J.E. Gibbons: Mexiletine for ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot. Canad. Med. Ass. J. 123, 530 (1980)
65. Manz, M., G. Steinbeck, B. Lüderitz: Mexiletin und Amiodarone bei rezidivierender Kammertachykardie - Untersuchung mit programmierter Ventrikelstimulation. Z. Kardiol. 69, 3, suppl. 204, abstr. 105 (1980)
66. Mc Comish, M., C. Robinson, D. Kitson, D.E. Jewitt: Clinical electrophysiological effect of mexiletine. Postgrad. Med. J. 53, suppl. 1, 85 (1977)
67. Mead, Ch, K.W. Clark, G.Ch. Oliver, L.J. Thomas: Progress toward fully automated processing of ambulatory ECG. Comp. in Card., S. 183 (1976)
68. Merx, W., G. Franken, H. Brunner, S. Effert, B. Hening: Mexiletin zur Behandlung ventrikulärer ektoper Rhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt. Z. Kardiol. 69, 262 (1980)
69. Michel, D.: Therapie der Angina pectoris. Z. Allgem. Med. 53, 25 (1977)
70. Michelson, E.L., J. Morganroth: Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias by long term electrocardiographic recording. Circulation 61, 690 (1980)
71. Morganroth, J., E.L. Michelson, L.N. Horowitz, M.E. Josephson, A.S. Pearlman, W.B. Dunkman: Limitations of long term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. Circulation 58, 408 (1978)
72. Moss, A.J., de Camilla, J., W. Mietlowski, W.A. Greene, S. Goldstein, R. Locksley: Prognostic grading and significance of ventricular premature beats after recovery from myocardial infarction. Circulation 52, suppl. 3, 204 (1975)

73. National Heart, Lung and Blood Institute, Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: The Beta-Blocker Heart Attack Trial. JAMA 247, 1707 (1982)
74. Neilson, J.M.: High speed analysis of ventricular arrhythmias from 24 hour recordings. Computers in Cardiology, IEEE catalogue No. 74 Ch 0379-7c, 55 (1974)
75. Neumann, G.: Untersuchungen über die Wirksamkeit von oral verabreichten Mexiletin in der Behandlung unterschiedlicher Herzrhythmusstörungen. Herz/Kreislauf 1, 34 (1978)
76. Nimmo, J.: The development of mexiletine in the treatment of cardiac arrhythmias. Postgrad. med. J. 53, suppl. 1, 120 (1977)
77. Obermann, A., M. Ray, M.E. Turner, G. Barnes, C. Grooms: Sudden death in patients evaluated for ischemic heart disease. Circulation 52, suppl. 3, 170 (1975)
78. Pitt, A.W., A.R. Cox: The effect of the beta-adrenergic antagonist propranolol on rabbit atrial cells with the use of the ultramicroelectrode technique. Am. Heart J. 76, 242 (1968)
79. Pottage, A.: Oral dosage schedules for mexiletine. Postgrad. med. J. 53, suppl. 1, 155 (1977)
80. Pozenel, H.: Klinisch-hämodynamische Untersuchungen mit Mexiletin - einem neuen Antiarrhythmikum. Herz/Kreislauf 13, 148 (1977)
81. Pozenel, H.: Beeinflussung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen durch Mexiletin. Wien. klin. Wschr. 89, 783 (1977)
82. Pozenel, H.: Beeinflussung ventrikulärer Rhythmusstörungen durch Mexiletin, Ajmalin und Aprindin. In: Hitzenberger, G., R. Flener (Hrsg): Moderne Antiarrhythmika, S. 125, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978
83. Probst, P., G. Joskowics: Die Wirkung von Mexiletin auf die AV-Überleitung. Herz/Kreislauf 2, 81 (1976)

84. Rehnqvist, N., A. Sjögren: Ventricular arrhythmias prior to discharge and one year after acute myocardial infarction. Europ. J. Cardiol. 5, 425 (1977)
85. Rettig, G.: Was ist gesichert in der Therapie der Angina pectoris und der Hypertonie mit Betarezeptorenblockern? Internist 21, 711 (1980)
86. Reynolds, J.L., R.M.L. Whitlock: Effects of beta- adrenergic receptor blocker in myocardial infarction treated one year from onset. Br. Heart J. 34, 252 (1972)
87. Rodstein, M., L. Wolloch, R. Gubner: Mortality study of the significance of extrasystoles in an insured population. Circulation 44, 617 (1971)
88. Roos, J.C., D.C.A. Paalman, A.J. Dunning: Electrophysiological effects of mexiletine in man. Postgrad, med. J. 53, suppl. 1, 92 (1977)
89. Rostock, K.J., A. Schirdewan, U. Krünes: Klinisch elektrophysiologische Untersuchungen zur Wirkung neuer Antiarrhythmika. Dt. Gesungh. Wesen 35, 1505 (1980)
90. Ryan, M., B. Lown, H. Horn: Comparison of ventricular ectopic activity during 24 hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. New Engl. J. Med. 30, 224 (1975)
91. Sami, M., H. Kraemer, D.C. Harrison, N. Houston, C. Shimasaki, R.F. Debusk: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. Circulation 62, 1172 (1980)
92. Schweizer, P., W. Merx, J. Meyer, B. Henning, G. Platte, W. Krebs, S. Effert: Hämodynamische Wirkung von Mexiletin. Z. Kardiol. 66, suppl. 4, 37 (1977)
93. Seipel, L., G. Breithardt, U. Gleichmann: Diagnostische, prognostische und therapeutische Probleme der extrasystolie. In: Herzrhythmusstörungen, S.230, Stuttgart 1974
94. Seipel, L., K.H. Wilke, F. Loogen: Klinische Erfahrungen mit dem Langzeit-Elektrokardiogramm. Z. Kreislaufforschung 58, 1250 (1969)

95. Seipel, L.: Welche Rhythmusstörungen sprechen auf Beta-Blocker an? Cardiol. 63, suppl. 1, 45 (1978)
96. Seipel, L., G. Breithardt, U. Schoener: Die Wirkung des neuen Antiarrhythmikums Mexiletin auf Erregungsbildung und -leitung im menschlichen Herzen. Z. Kardiol. 67, 766 (1978)
97. Singh, B.N., Vaughan Williams, E.M.: Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug Kö 1173. Brit. J. Pharmacol. 44, 1 (1972)
98. Sloman, G., D. Hunt, G. Baker, D. Ross: Tolerance and side effects of oral mexiletine. In: Sandøe, E., D.G. Julian, J.W. Bell (Hrsg): Management of ventricular tachycardia-role of Mexiletine. Exerpta Medica, Amsterdam-Oxford, S. 341 (1978)
99. Stauch, M., H. Sigel: Die Wirkung von Mexiletin im Vergleich zu Plazebo bei Extrasystolie in Ruhe und unter Belastung. In: Hitzenberger, G., R. Flener (Hrsg): Moderne Antiarrhythmika, S. 113, Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978
100. Steinbach, K., D. Glogar, H. Weber, H. Kinast, G. Joskowicz, F. Kaindl: Klinische Wertigkeit der rechnerunterstützten Arrhythmieanalyse. In: Hitzenberger, G., R. Flener (Hrsg): Moderne Antiarrhythmika, S. 153, Urban und Schwarzenberg, Wien-Baltimore 1978
101. Steinbach, K., W. Ebm, D. Glogar, M. Klicpera, G. Joskowicz, W. Scheibelhofer, H. Weber, F. Kaindl: Orale Mexiletintherapie. In: Lüderitz, B. (Hrsg): Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, S. 249, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1981
102. Stern, S., S. Eisenberg: The effect of propranolol on the electrocardiogram of normal subjects. Am. Heart J. 77, 192 (1969)
103. Talbot, R.G., Clark, R.A., J. Nimmo, J.M.M. Neilson, D.G. Julian: Treatment of ventricular arrhythmias with Mexiletine (Kö 1173). Lancet 2, 399 (1973)

104. Tietze, U., E.-R. v. Leitner, D. Andresen, R. Schröder: Ein Langzeit-EKG-Analysesystem zur quantitativen Auswertung von Herzrhythmusstörungen. Biomed. Techn. 24, 275 (1979)

105. Timmis, A.D., G. Jackson, D.W. Holt: Mexiletine for controll of ventricular dysrhythmias in pregnancy. Lancet 2, 647 (1980)

106. Vaughan Williams, E.M.: Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle. Am. J. Cardiol. 18, 399 (1966)

107. Vaughan Williams, E.M.: Mexiletine in isolated tissue models. Postgrad. med. J. 53, suppl. 1, 30 (1977)

108. Vedin, J.A.: Betablocker zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes - derzeitiger Erkenntnisstand. In: Lüderitz, B. (Hrsg): Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, S. 158, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1981

109. Vorpahl, U., W. Hohn, G. Blümchen: Die wertigkeit von Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, Telemetrie-EKG und 24 Stunden Bandspeicher EKG bei der Erfassung supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen in der späten Postinfarktphase. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 236 (1977)

110. Wegscheider, K., D. Andresen, E.-R. v. Leitner, R. Schröder: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy in the individual patient using 24 hour ECG recordings. Circulation 66, abstr. 1486, 371 (1982)

111. Weiß-Simon, C., G. Spangenberg, D. Michel: Antiarrhythmika. Fortschr. Med. 98, 519 (1980)

112. Weld, F.M., J.T. Bigger, D. Swistel, J. Bordiuk: Effects of mexiletine (Kö 1173) on electrophysiological properties of sheep cardiac purkinje fibers. Amer. J. Cardiol. 39, 292 (1977)

113. Wilhelmsson, C., A. Vedin, L. Wilhelmsen, G. Tibblin, L. Werkö: Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. Lancet 2, 1157 (1974)

114. Wit, A.L., B.F. Hoffmann, M.R. Rosen: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. Part c. Am. Heart J. 90, 795 (1975)

115. Woosley, R.L., D. Kornhauser, R. Smith, S. Keele, S.B. Higgins, A.S. Nies, D.G. Shand, J.A. Oates: Suppression of chronic ventricular arrhythmias with propranolol. Circulation 60, 819 (1979)

7. Anhang

7.1. Tabellen

Tab. 10 PQ-Zeit (s) unter den verschiedenen Therapieformen

Pat. Nr.	Kontrolle	Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	0,19	0,21	0,21	0,21
2	0,18	0,17	0,19	0,18
3	0,19	0,20	0,24	0,24
4	0,17	0,17	0,18	0,17
5	0,18	0,18	0,18	0,18
6	----	----	----	----
7	0,17	0,19	0,20	0,19
8	0,16	0,17	0,17	0,17
9	0,15	0,16	0,17	0,16
10	0,19	0,19	0,19	0,19
11	0,17	0,17	0,16	0,16
12	0,12	0,13	0,12	0,14
13	0,16	0,17	0,19	0,18
14	0,16	0,16	0,16	0,17
$\bar{X}_i$	0,168	0,175	0,182	0,18
	100%	104%	108%	107%

Tab. 11:
QRS-Dauer (s) unter den verschiedenen Therapieformen

Pat. Nr.	Kontrolle	Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	0,11	0,12	0,11	0,11
2	0,10	0,11	0,12	0,11
3	0,08	0,07	0,07	0,07
4	0,08	0,08	0,09	0,09
5	0,09	0,09	0,09	0,09
6	----	----	----	----
7	0,08	0,09	0,09	0,08
8	0,08	0,10	0,09	0,09
9	0,10	0,10	0,10	0,10
10	0,08	0,08	0,08	0,08
11	0,09	0,09	0,10	0,08
12	0,09	0,11	0,10	0,10
13	0,09	0,08	0,09	0,09
14	0,09	0,09	0,09	0,09
$\bar{x}_i$	0,089	0,093	0,094	0,091
	100%	104%	106%	102%

Tab. 12 relative QT-Zeit unter den verschiedenen Therapieformen

Pat. Nr.	Kontrolle	Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	115%	92%	97%	97%
2	117%	121%	104%	99%
3	115%	97%	108%	108%
4	109%	113%	97%	103%
5	124%	109%	119%	109%
6	----	----	----	----
7	99%	96%	89%	94%
8	103%	98%	97%	108%
9	140%	171%	128%	140%
10	64%	67%	60%	65%
11	104%	101%	92%	100%
12	104%	99%	100%	107%
13	103%	101%	96%	94%
14	108%	108%	93%	98%
$\bar{x}_i$	108%	106%	98%	101%

Tab. 13 Herzfrequenz (Schläge/min) unter den verschiedenen Therapieformen (nach 6 Minuten Belastung)

Pat. Nr.	Kontrolle	Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	100	110	79	89
2	87	93	63	66
3	100	93	80	85
4	110	118	80	87
5	101	109	87	85
6	---	---	--	--
7	117	112	84	90
8	109	95	114	92
9	110	122	78	95
10	112	100	81	93
11	98	109	85	90
12	95	90	90	86
13	114	104	95	96
14	105	111	83	84
$\bar{x}_i$	104	105	85	88
	100%	101%	82%	85%

Tab. 14 Blutdruckverhalten (mm Hg) unter den verschiedenen Therapieformen (Belastungswerte).

Pat. Nr.	Kontrolle	Mexiletin	Kombination	Propranolol
1	140/ 80	170/ 90	170/100	140/ 90
2	240/ 90	180/ 80	155/ 70	175/ 85
3	175/ 85	180/ 95	170/ 85	175/ 85
4	190/105	200/115	180/105	170/100
5	110/ 80	135/ 80	140/ 80	140/ 75
6	-------	-------	-------	-------
7	250/130	230/105	190/105	210/110
8	140/ 85	165/110	125/100	150/100
9	160/ 95	140/ 90	130/ 80	120/ 80
10	230/130	200/110	145/100	180/ 90
11	200/ 95	215/ 90	190/ 85	175/ 90
12	170/110	160/100	160/115	140/ 95
13	180/ 80	175/ 75	165/ 80	160/ 80
14	185/ 80	190/ 90	185/ 90	175/ 90

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. O.A. Beck danke ich für die Überlassung des Themas und für seine stets freundliche und kritisch engagierte Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hochrein für die Möglichkeit zur Durchführung der Untersuchungen an der von Ihm geleiteten Abteilung, sowie Herrn Dipl. Math. K. Wegscheider vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Lebenslauf

Ich wurde am 25.7.1958 in Wildeshausen als Sohn des Installateurs Ernst Pacholke und seiner Frau Hilda, geb. Neumann, geboren. Bis zur 4. Klasse besuchte ich die Volksschule in Dötlingen und vom 5. bis zum 7. Schuljahr die Realschule in Wildeshausen. 1971 wechselte ich dann zum neugegründeten Gymnasium Wildeshausen, an dem ich am 2.5.1978 die Abiturprüfung bestand.

Im Oktober 1978 begann ich dann das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, an der ich 1980 die ärztliche Vorprüfung und 1981 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand. Während des 2. klinischen Studienabschnitts legte ich Famulaturen in der Inneren Medizin, der Chirurgie, der Pädiatrie und der Ophthalmologie ab.

Nach Bestehen des 2. Abschnitts der ärztlichen Prüfung im August 1983 in Berlin, wechselte ich an die Universität Göttingen, an der ich mich für einen Platz im Praktischen Jahr am Pius-Hospital in Oldenburg beworben hatte.

Am 5.10.1984 bestand ich dann in Göttingen den schriftlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung und am 15.10.1984 den mündlichen Teil in Oldenburg.

Nach Erhalt der Approbation am 26.10.1984 trat ich am 9. November 1984 meine Assistenzarztstelle an der Augenklinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg an.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen